

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'État)

Présentée par

Mathieu AUGENSTREICH

Né le 29 Octobre 1905 à Galatz (Roumanie)

DES EFFETS THÉRAPEUTIQUES
de la PILOCARPINE
dans l'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
et dans l'ENCÉPHALITE PARKINSONNIENNE

(Travail du Service du Dr H. DUFOUR, à l'Hôpital Broussais)

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

LES PRESSES MODERNES
45, rue de Maubeuge

PARIS

—
1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

Présentée par

Mathieu AUGENSTREICH

Né le 29 Octobre 1905 à Galatz (Roumanie)

DES EFFETS THÉRAPEUTIQUES
de la PILOCARPINE
dans l'HYPERTENSION ARTÉRIELLE
et dans l'ENCÉPHALITE PARKINSONNIENNE

(Travail du Service du Dr H. DUFOUR, à l'Hôpital Broussais)

Président de Thèse : M. le Professeur ACHARD

LES PRESSES MODERNES
45, rue de Maubeuge
PARIS

—
1931

Le Doyen M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée ..	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.



Hygiène et clinique de la première enfance	MM. LEREBOUILLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	BINET.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD (Henri).
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Parasitologie	JOYEUX.

	MM.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Oto-rhino-laryntologie	LEMAITRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pharmacologie	MERCIER.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT. (Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUÉNIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRÉ.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MATHIEU.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.

MM.

Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LÉVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

Chargé de cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MM. MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

en témoignage de ma profonde affection
et de ma grande reconnaissance.

A ma femme

Aux miens et à mes amis

A mon Président de Thèse

M. le Professeur Achard

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Cochin

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Je lui adresse mes sincères remerciements.

A mon Maître

M. le Docteur Dufour

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui fut l'instigateur de ce travail,
me prodigua ses conseils éclairés et
m'accueillit dans son service avec la
plus grande bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression totale de
toute ma reconnaissance.

A M. le Docteur Louis Ramond

Médecin des Hôpitaux

En reconnaissance de tout ce que m'a
appris son enseignement clinique.

*A mes maîtres de la Faculté
et des Hôpitaux de Montpellier.*

*A mes Maîtres de la Faculté
et des Hôpitaux de Paris.*

INTRODUCTION

Il y a peu de questions médicales qui présentent un intérêt aussi puissant que celle de l'hypertension artérielle. Ce syndrome est aujourd'hui bien connu et il est très facilement diagnostiqué grâce à l'emploi de plus en plus répandu des différents tensiomètres.

Mais il y a un chapitre qui laisse encore beaucoup à désirer, c'est celui de la thérapeutique de cette affection. Le grand nombre de médicaments proposés est la meilleure preuve de leur efficacité limitée. Cependant, étant donné l'intérêt qu'il y a à faire baisser une tension élevée dans les cas où elle constitue un danger continu pour la vie du malade, tout médicament nouveau, capable d'agir sur la tension artérielle, doit être pris en considération et expérimenté systématiquement.

Dans son service et à sa consultation du mercredi à l'Hôpital Broussais, notre Maître, le Docteur Henri Dufour avait remarqué, comme d'autres, les effets hypotenseurs du nitrate de pilocarpine. Il nous a conseillé de prescrire ce médicament à différentes catégories d'hypertendus, et d'en noter les résultats.

Une des malades de notre Maître, le Docteur H. Dufour, hypertendue, atteinte en même temps d'encéphalite parkinsonienne, avec crises de somnolence et raideur

des membres, qu'il traitait par la pilocarpine pour son hypertension, lui déclara se sentir très soulagée, ses raideurs ayant beaucoup diminué. Ceci l'amena à penser que la pilocarpine, par un mécanisme que nous ne connaissons pas, pourrait — sinon guérir l'encéphalite parkinsonienne — du moins améliorer quelques unes de ces pénibles manifestations.

C'est l'application de la pilocarpine chez ces deux catégories de malades et ses effets, que nous relatons dans ce modeste travail. Ces recherches n'ont que la valeur d'un fait d'expérience, mais dès maintenant nous croyons que la pilocarpine est un médicament intéressant, d'autant plus qu'il s'agit de deux syndrômes où les agents efficaces ne sont pas trop nombreux pour que la découverte d'un nouveau soit à dédaigner.

PREMIÈRE PARTIE

Pilocarpine et Hypertension Artérielle

HISTORIQUE

Les études et les expériences sur l'action de la pilocarpine dans l'hypertension artérielle ne sont pas très nombreuses, mais elles sont suffisamment concluantes. La plupart d'entre elles concernent des applications aux animaux, quelques unes à des malades divers, non hypertendus. Nous n'avons trouvé nulle part trace de l'emploi de la pilocarpine chez des malades hypertendus.

En 1904, Doyon et Kareff, injectant au chien le chlorhydrate de pilocarpine, remarquent une **baisse de pression**, le plus souvent de très courte durée.

Beco et Plumier, en 1908, injectent la pilocarpine dans la veine du chien; ils observent une **chute de la tension artérielle** qui dure quelques minutes; la tension monte ensuite, sans toutefois atteindre la valeur initiale.

En 1924, Nelson et Keiper ont expérimenté la pilocarpine chez la grenouille et ont trouvé de la **vaso-dilatation**; mais de grandes doses aboutissent à l'effet inverse : vaso-constriction.

Burn, en 1925, observe que la pilocarpine, injectée au chien et au chat, produit de la vaso-dilatation.

De même, en 1927, Bardier et Stillmunkes remarquent une **baisse de pression**, chez un chien, après injection de pilocarpine.

Athias et Fontès, en 1927, arrivent à des résultats concordants avec ceux de Nelson et Keiper. A petites doses, chez le chien, le nitrate de pilocarpine produit une **baisse de la tension artérielle**; si on augmente ou si on répète fréquemment les doses, il y a effet inverse : élévation de la tension artérielle.

Voyons maintenant ce qui concerne l'application de la pilocarpine chez les hommes.

En 1922, O. Platz injecte la pilocarpine sous la peau ou dans les veines, chez des malades non hypertendus, atteints d'affections diverses (syphilis cérébrale, mélancolie, imbecillité). Dans tous les cas, effet identique : **baisse de la tension artérielle** de 10 à 15 mm de mercure.

En 1924, Laubry, Oury et Técon, emploient la pilocarpine en injection sous-cutanée chez 16 malades, non hypertendus. Chez 8 d'entre eux : dans 6 cas, **chute de la tension artérielle** variant de 1 à 4 cm de Hg; dans 2 cas : effondrement de la tension de plus de 8 cm avec état de shock passager. Chez 8 autres : **augmentation de la tension** de 1 à 2 et même 3 cm de Hg; mais il est à remarquer que chez 2 d'entre eux cette hypertension a fait rapidement place à une hypotension secondaire.

Une seule note discordante : celle de Hornig, qui en 1924, remarque avec la pilocarpine une **légère élévation** des deux pressions : systolique et diastolique.

En 1925, Brill et Thiel, employant la pilocarpine, observent une **chute de la tension artérielle**, plus marquée pour la tension diastolique que pour la tension systolique.

Schwab, en 1928, emploie la pilocarpine chez une trentaine de malades, non hypertendus, atteints des maladies les plus diverses : sciatique, bronchite chronique, névralgie du trijumeau, ulcère du duodénum. Il note les effets suivants : **chute constante de la pression diastolique**, variant entre 10 et 45 mm de Hg, d'une durée maxima de 1 heure; chute moins constante et moins forte de la pression systolique, et même, dans quelques cas rares, élévation très légère et de très courte durée de cette pression.

Notons enfin deux autres expériences, d'un autre genre : en 1928, Urechia et Dragomir, injectant la pilocarpine, chez des paralytiques généraux, dans le liquide céphalo-rachidien, obtiennent une élévation passagère de la tension du liquide, mesurée au manomètre de Claude. Puscariu, Cerchez et Nitzulesco, en 1925, emploient la pilocarpine en injection sous-conjonctivale dans un cas de glaucome et obtiennent un abaissement de la tension intra-oculaire d'une durée de 14 jours.

Mise en œuvre du traitement

Dans le traitement de l'hypertension artérielle par le nitrate de pilocarpine, un des points essentiels est la mesure exacte de la tension artérielle. Pour cela il y a un certain nombre de précautions à prendre. Le malade doit être en **position horizontale**, complètement immobile. Il faut que le malade soit **loin des repas** et qu'on lui mesure la tension chaque fois à la **même heure**. Si l'on ne tient pas compte de ces indications, les chiffres trouvés ne sont pas valables .

Nous avons employé systématiquement le sphymomanomètre bi-auriculaire de Vaquez-Laubry. Le choix de l'appareil est sans importance. L'essentiel est que ce soit toujours le même pour le même malade.

Nous divisons les hypertendus que nous avons traités, en quatre catégories.

1) Malades présentant de l'**hypertension isolée, sans lésion organique apparente**, ce qu'on appelle encore : hypertension-maladie ou essentielle. On trouve chez eux des petits symptômes fonctionnels : céphalée, vertiges, épistaxis, sensation de doigt mort, bourdonnements d'oreille, etc...

2) Malades ayant des **altérations des parois artérielles** soit généralisées : artério-sclérose, artérite généralisée, soit localisées : aortite pure, artérite des membres avec ou sans claudication intermittente.

3) **Hypertendus atteints de néphrite chronique hypertensive**, avec ou sans insuffisance cardiaque. Nous n'avons expérimenté la pilocarpine que chez des hypertendus dont le rein était légèrement touché.

4) Nous n'avons pas eu l'occasion d'employer la pilocarpine dans les cas d'**hypertension aiguë**, paroxystique, passagère, comme par exemple une colique de plomb, crise gastrique du tabès, éclampsie, etc...

Nous ne parlerons donc que des malades des trois premières catégories.

Mode d'emploi

Nous rappelons, pour mémoire, que la dose quotidienne usuelle de pilocarpine (chlorhydrate ou nitrate) est de un centigramme, et que les doses maxima sont : deux centigrammes en une fois et cinq centigrammes en 24 heures.

Nous employons le **nitrate de pilocarpine**, en administration per os, à des doses variant entre six et douze milligrammes par jour. Nous fractionnons la dose journalière en 3 prises, que nous administrons avant chacun des trois principaux repas. Pris de cette façon le médicament est toujours parfaitement toléré.

Une des conditions de réussite du traitement, c'est de le **continuer** pendant longtemps. La meilleure méthode consiste à le faire prendre par **cures discontinues** de

10 jours par mois. Pendant les 20 autres jours, le malade peut essayer d'autres médicaments hypotenseurs. Il suivra en même temps un régime hypotoxique et hypocarné, composé surtout de lait, fruits et légumes, avec viande trois fois par semaine, à midi seulement.

Observations

Observation N° I (Hôpital Broussais. Service du Docteur Dufour).

M. L. B...., 62 ans, entre dans le service pour douleurs et crises de claudication intermittente dans le membre inférieur droit. Ces troubles datent de deux ans. Au début, ces crises survenaient après une marche de 5 à 600 mètres; elles surviennent actuellement tous les 150 mètres. Il a présenté, il y a trois mois, un point gangréneux au gros orteil droit pour lequel il est entré à la Charité; amélioration après traitement.

Actuellement : à la partie externe du talon droit, petite fissure douloureuse, à tendances sphacéliques. On ne sent pas les battements de la pédieuse ni de la tibiale postérieure, ni de la fémorale, aux deux membres inférieurs. L'indice oscillométrique est nul aux chevilles. T.A. (au bras) : 18-9. Réflexes normaux. Pupilles normales. Urines : normales. Glycémie : 0,92 0/00. Bordet-Wassermann : négatif. Rien à signaler dans les antécédents.

Traitement : tous les jours une injection de 0 gr 20 d'acétylcholine et huit, puis dix milligrammes de pilocarpine.

1/3/31	T.A. : 18-9.
3/3/31	T.A. : 16-7.
5/3/31	T.A. : 15-7.
7/3/31	T.A. : 14 1/2-7.

On interrompt la pilocarpine, tout en continuant l'acétylcholine.

10/3/31	T.A. : 13 1/2-6 1/2.
13/3/31	T.A. : 13 1/2-6.
16/3/31	T.A. : 13 1/2-6 1/2.

On reprend la pilocarpine.

20/3/31	T.A. : 13-6.
26/3/31	T.A. : 12-6.

On supprime définitivement la pilocarpine; on continue l'acétylcholine.

1/4/31	T.A. : 12 1/2-6.
14/4/31	T.A. : 15 1/2-7.
26/4/31	T.A. : 16 1/2-8 1/2.

Au pied, le sphacèle continue à évoluer et tend à se séparer du vif. Les oscillations sont toujours absentes aux deux membres inférieurs.

Observation N° II (Dr Dufour).

M. R....., 43 ans. Céphalées fréquentes. Urines normales. Bordet-Wassermann : négatif. T.A. : 20-11. Après un mois de traitement par la pilocarpine, huit milligr. par jour, T.A. : 15 1/2-9 1/2. On suspend la médication pendant 15 jours. La tension artérielle monte à : 18-10. On lui fait prendre de nouveau de la pilocarpine pendant 10 jours; la tension descend à 15 1/2-9 1/2.

Observation N° III (Dr Dufour).

M. E. D....., 50 ans. Bourdonnements d'oreille, mouches devant les yeux, céphalée. Urines normales. Azotémie : 0,32 pour mille. Constante d'Ambard : 0,110. Cholestérinémie : 2,88. Cœur normal. T.A. : 21-12. Après six semaines de traitement par la pilocarpine, dix milligrammes par jour, la tension est descendue à 17 1/2-9 1/2. Amélioration de l'état général.

Observation N° IV (Dr Dufour).

M. M....., 68 ans. Artères dures. Azotémie : 0 gr. 33 0/00. T.A. : 18-10. Il prend pendant 15 jours de la pilocarpine, huit milligrs. par jour, associée à 0 gr 80 de silicate de soude par jour. La tension descend à 16 1/2-9.

Observation N° V (Dr Dufour).

M. F....., 56 ans), Présente de l'artérite oblitérante de la jambe droite se manifestant par des crises de claudication intermittente douloureuse. On ne perçoit pas les battements de la pédiuse et de la tibiale postérieure du

côté droit. Indice oscillométrique de $1/2$ division à la jambe droite, oscillations très amples à gauche. Bordet-Wassermann : négatif. T.A. (au bras) : $20\ 1/2-12$. Le malade est soumis à un traitement par l'acécholine et huit milligrammes de pilocarpine par jour. Après plusieurs mois de traitement, on constate que l'indice oscillométrique à la jambe droite est monté à $1\ 1/2$ et même 2 divisions. Les phénomènes douloureux ont disparu. La marche, même prolongée est devenue possible. La tension artérielle, au bras, est descendue à : $18-10$. Le malade, ayant été soumis pendant 2 ans à ce même traitement, en alternant les deux médicaments, a remarqué que c'était pendant la période où il prenait la pilocarpine, qu'il se sentait mieux.

Observation N° VI (Hôpital Broussais).

M. J. S....., 62 ans. Entre pour essoufflement facile datant de 3 ans. A été hospitalisé à plusieurs reprises soit pour toux et dyspnée d'effort, soit pour fatigue générale, une fois pour crachement de sang. Actuellement il est très essoufflé, plus spécialement la nuit, tousse mais ne crache pas. Pas d'œdème malléolaire. A l'examen, on trouve des râles sibilants dans les 2 poumons, et les bruits du cœur sourds. Urines normales. T.A. : $23-15$. Le malade est soumis au régime lacto-végétarien et on lui donne cinq milligrs de pilocarpine par jour.

28/2/31	T.A. : 23-11.
3/3/31	T.A. : 22-10.
5/3/31	T.A. : 21-11.
7/3/31	T.A. : $20\ 1/2-10$.
10/3/31	T.A. : $18-9\ 1/2$.

Le malade continue à prendre la pilocarpine, mais il est soumis à un régime moins strict, avec viande une fois par jour.

A la sortie, le 17/3/31, il a une tension de 17-10. Se sent beaucoup mieux, respire plus facilement, dort bien la nuit.

Observation n° VII (Hôpital Broussais).

Mme R..., 62 ans. Sensation de doigt mort. Mouches devant les yeux. Enflure des jambes. Légère angoisse précordiale. Battements violents et amples des artères du cou. Au cœur : double souffle à la base. Azotémie : 0,54. T.A. : 30-15. La malade a été soumise à des cures discontinues de pilocarpine pendant deux ans. La tension, mesurée à différentes reprises, variait entre 24-12 et 28-15. La dernière fois : T.A. 26-15.

Observation n° VIII (Dr Dufour.)

M. M..., 50 ans. Céphalée, epistaxis. Urines normales. T.A. : 19-11. Après 10 jours de pilocarpine à huit milligrs par jour, la tension est descendue à 17-10.

Observation N° IX (Hôpital Broussais).

M. B..., 64 ans. Se plaint de fourmillements et sensation de froid dans les membres supérieur et inférieur gauches. Pas de claudication. Cœur normal. Urines normales. Bordet-Wassermann : négatif. T.A. : 22-11. Après 15 jours de traitement par la pilocarpine : T.A. : 19 1/2-12. Le 7/3/31 on le met au régime sans viande, tout en continuant la pilocarpine. Le 14/3/31, la T.A. : 20-12.

Le 21/3-31, T.A. : 19-12. On lui supprime la pilocarpine et on lui permet de manger de la viande avec modération. Un mois après, le 22/4/31, la tension est à 18-11.

Observation N° X (Hôpital Broussais).

M. P...., 66 ans. Vient pour éblouissements et tintements d'oreille. Les urines contiennent de l'albumine. Azotémie : 0,43. Bordet-Wassermann : négatif. T.A. : 20-10. On le soumet au traitement pilocarpinique.

18/2/31 T.A. : 17-9.

11/3/31 T.A. : 19-12.

19/3/31 T.A. : 18-13. Traces d'albumine dans l'urine. Azotémie : 0 gr. 47 0/00. Se sent beaucoup mieux. On lui supprime la pilocarpine. Le 1/4/31, n'a plus d'albumine dans l'urine. T.A. : 18-12.

Observation N° XI (D^r Dufour).

M. R....., 60 ans. Céphalée frontale continue; pas de troubles de la vue. Insomnie. A eu, il y a 10 ans, des crises d'angoisse qui ont été améliorées par un traitement anti-syphilitique. Bordet-Wassermann : négatif T.A. : 20-12. Après dix jours de pilocarpine, la T.A. est à 18 1/2-10 1/2, et sa céphalée a légèrement diminué.

Observation N° XII (Hôpital Broussais).

M. B. R....., 37 ans. Entre pour des lésions pulmonaires, suspectes de tuberculose. En dehors de cela, on lui trouve au cœur un bruit de galop et un claquement aortique, a de l'albumine dans les urines et une tension

de 24-12. Prend pendant 3 semaines de la pilocarpine. La tension artérielle descend à 22-13, pour remonter ensuite à 23 1/2-14. A ce moment, le malade part.

Interprétation des observations

Essayons maintenant d'analyser ces observations et d'en tirer des déductions. Remarquons tout d'abord, qu'au point de vue étiologique, les cas cités se groupent en trois catégories, que nous avons déjà établies dans un chapitre précédent.

1) Les observations II, III, IV, VIII, IX et XI font partie de la catégorie des **hypertendus fonctionnels**, sans lésions organiques, chez lesquels l'hypertension est toute la maladie. Ce sont les malades qui sont le plus **favorablement influencés par la pilocarpine**. Dans tous les cas cités, il y a **baisse constante et assez importante de la tension**, aussi bien de la maxima que de la minima, mais plus marquée pour la maxima. L'état général est amélioré, les troubles fonctionnels diminués.

2) Les observations I, V et VI rentrent dans la catégorie des **hypertendus avec artérite ou artério-sclérose**, sans lésions rénales. Chez eux aussi la pilocarpine a une **action hypotensive très nette**, avec amélioration manifeste des troubles fonctionnels. Remarquer surtout dans l'observation n° V, l'augmentation d'amplitude des oscillations, la disparition des douleurs et de la claudication

intermittente. Par contre, dans l'observation n° I, la pilocarpine, tout en diminuant notablement la tension artérielle, n'a pas influencé l'évolution du sphacèle.

3) Enfin les observations VII, X et XII concernent des hypertendus avec lésions cardio-aortiques. Ici, comme il était à prévoir, la pilocarpine est presque **impuissante à modifier la tension artérielle**. Chez les malades VII et XII, dont les lésions étaient avancées, l'action de la pilocarpine a été nulle. Tandis que chez le malade n° X qui n'avait qu'un peu d'albumine dans l'urine, la pilocarpine a réussi à faire baisser légèrement la tension.

Bref, la pilocarpine a une action hypotensive nette chez les hypertendus, avec ou sans altérations artérielles, mais sans lésions cardio-rénales. Chez ces malades, elle a aussi une influence favorable sur l'état général et sur les troubles fonctionnels.

Quant à la durée d'action de la pilocarpine, nous n'avons pu l'étudier que chez quelques malades que nous avons pu revoir. Dans ces cas, nous avons pu constater que la baisse de tension, après cessation du médicament, se maintenait pendant une dizaine de jours, pour revenir ensuite lentement à sa valeur initiale ou rester souvent au-dessous d'elle, mais sans jamais la dépasser. C'est ce qui nous amène à conclure que pour avoir des résultats durables, il faut continuer longtemps la pilocarpine, par cures discontinues de dix jours par mois et en l'alternant ou non avec d'autres médicaments.

Comme nous avons toujours employé de petites doses journalières de pilocarpine, fractionnées dans la journée, nous n'avons **jamais observé de trouble quelconque**. C'est aux grandes doses de pilocarpine que sont dûs les différents accidents qu'on a noté : myosis, bradycardie, perte de connaissance. En se tenant aux règles que nous avons suivies, l'emploi de la pilocarpine peut être continué pendant longtemps sans provoquer le moindre accident.

DEUXIEME PARTIE

Pilocarpine et Encéphalite Parkinsonienne

Avant d'étudier l'action de la pilocarpine dans certaines affections du système nerveux et surtout dans l'encéphalite parkinsonienne, essayons d'expliquer comment agit la pilocarpine sur l'appareil circulatoire pour amener une baisse de la tension artérielle.

Les auteurs classiques ont émis deux sortes d'explications. Les uns pensent que la pilocarpine agit sur le système nerveux sympathique et para-sympathique dans un sens contraire à l'action de l'adrénaline; tandis que cette dernière excite le sympathique et produit vasoconstriction et hypertension, la pilocarpine excite le para-sympathique et produit vaso-dilatation et hypotension. D'autres pensent que la pilocarpine agit sur les vaisseaux et la tension par l'intermédiaire du cœur, de la façon suivante : la pilocarpine, excitant du para-sympathique, est un modérateur du cœur et amène une diminution du nombre des contractions cardiaques; c'est ce ralentissement du cœur qui provoque la baisse de la tension artérielle.

Notre Maître, le Docteur H. Dufour, explique l'action de la pilocarpine sur l'appareil circulatoire et la tension artérielle, non par l'intermédiaire du cœur, ni par celui du système sympathique, para-sympathique, mais par l'action directe de la pilocarpine sur le système nerveux central. Nous ne savons pas par quel mécanisme, la pilocarpine agit sur le système nerveux central. Mais cette hypothèse est puissamment renforcée par l'action nette que la pilocarpine a dans certaines affections du système nerveux et spécialement dans l'encéphalite parkinsonienne. C'est ce que nous allons étudier maintenant

Voici ce qu'à écrit, à ce sujet, notre Maître le Docteur H. Dufour, dans un article publié récemment :

« J'ai institué un traitement tout nouveau, dont ont tiré bénéfices quatre malades atteints depuis plusieurs années d'une forme grave de parkinsonisme encéphalitique. Voici en quoi il consiste :

1^o) Utilisation des granules de génoscopolamine, une à trois par jour, pour combattre le tremblement.

2^o) Faire pendant dix jours, avec interruption de dix jours, et répéter dans les mêmes conditions, une injection quotidienne de 0,05 centigr. à 0,10 centigr. d'acécoline sans se préoccuper de la tension artérielle du malade.

3^o) Donner tous les jours en trois fois de six à huit milligrammes de nitrate de pilocarpine.

« Ce dernier médicament peut être interrompu à intervalles espacés, pendant des périodes de sept à dix jours.

« L'idée que je me suis faite de l'action favorable de ce traitement est la suivante :

« Je pense qu'acécoline et pilocarpine n'ont aucune action directe sur la cause infectieuse de l'encéphalite, mais qu'en revanche, ces médicaments agissent directement, disons pour rester dans une explication vague et prudente, sur le métabolisme des éléments nerveux, intéressés par la maladie.

« Quoi qu'il en soit de cette hypothèse, une première malade, peu profondément atteinte, a été transformée.

« Une deuxième malade, enceinte, a perdu la fixité de ses traits; la syncinésie des bras a reparu pendant la marche.

« Un troisième malade figé, soudé, tremblant depuis des années, a étonné son entourage par la reprise de l'expression de sa physionomie et par son allure plus dégagée.

« Un quatrième malade tremblant, soudé, et ayant un symptôme des plus pénibles (plafonnement des yeux, avec impossibilité de les redresser), datant de deux ans, et survenant plusieurs fois par jour, a vu sa contracture oculaire disparaître presque complètement, sauf réapparition une fois tous les quinze jours environ. Cet homme a pu reprendre son travail ».

Observations

Observation N° I (Hôpital Broussais).

Mme A....., 45 ans. Encéphalite léthargique en 1927. Il lui est resté comme séquelle une paralysie du moteur oculaire commun droit avec chute de la paupière supérieure (ptosis) et diplopie.

Examen ophtalmologique : pas de troubles pupillaires; fond d'œil normal, paralysie de la III^e paire (relève de la paupière supérieure, droit supérieur, petit oblique).

Nous la voyons en décembre 1930. Traitement par la pilocarpine : cinq milligrammes par jour et l'acétylcholine, 0 grs 10 par jour. Après un mois de traitement : disparition du ptosis; il reste un peu de trouble dans la vision binoculaire.

On supprime le traitement. Le 5 mars 1931 : guérison complète de la paralysie de la III^e paire.

Le 22 Avril 1931 : la guérison persiste.

Observation N° II (Hôpital Broussais).

M D....., 35 ans. A eu en 1917 une affection mal déterminée, qu'on a qualifié à ce moment de fièvre typhoïde, mais qui semble avoir été une encéphalite léthargique. En tout cas, presque immédiatement après s'est constituée une maladie de Parkinson. Nous voyons le malade en 1929. Il présente de la difficulté à parler et à

écrire. Paralysie faciale gauche. Palpitations. Pas de hoquet. Sous l'influence d'un traitement combiné pilocarpine et scopolamine, il y a amélioration assez importante : il parle plus facilement et surtout commence à écrire.

Observation N° III (Hôpital Broussais).

Mme L....., 34 ans. A souffert en 1918 d'une forte grippe qui a traîné un an; elle n'a pas eu de diplopie, ni de somnolence, mais quelques myoclonies. Fièvre typhoïde en 1921. En 1924, la malade a eu, à 4 ou 5 reprises, des crises de céphalée violente. En 1929, trois mois après un accouchement, apparition de tremblements. En 1930, la malade, enceinte, entre dans le service. Elle n'a pas de tremblement au repos, mais dès qu'elle veut exécuter le moindre geste, elle commence à trembler. La marche est très difficile. Le visage est immobile; le regard fixe. Réflexes tendineux vifs. Pas de signe de Balinski. Signe de la roue dentée, plus marqué à gauche.

La malade est traitée d'abord par l'acétylcholine, puis par de la pilocarpine, qu'elle continue à prendre chez elle, après la sortie de l'hôpital. Le 22 Octobre 1930, elle accouche d'une fille bien portante.

Nous la revoyons en mars 1931. Le tremblement a légèrement diminué. Elle marche assez bien; elle porte le verre à la bouche sans le renverser, elle peut coudre. Mais elle est encore gênée dans les travaux de ménage. La parole est monotone, mais non difficile. La malade déclare se sentir mieux, moins gênée dans ses mouvements.

Observation N° IV (Hôpital Broussais).

Mme O....., 34 ans. A eu en 1918 une grippe intense qui a l'air d'avoir été une encéphalite épidémique. A la suite de cette affection, sont apparus les symptômes qu'elle présente actuellement : tremblement, douleurs dans le dos, parésie du membre supérieur droit, réflexes tendineux vifs. Nous lui instituons le traitement mixte : pilocarpine et gènescopolamine. Dix jours après, nous constatons une diminution du tremblement; la malade se sert mieux de son membre supérieur droit. Elle se sent beaucoup mieux. La pression du facial à l'angle de la mâchoire, provoque la contraction des muscles de la mimique.

Observation N° V (Hôpital Broussais).

M. H....., 26 ans. A eu, il y a 15 et 10 ans, deux poussées d'encéphalite avec fièvre, somnolence, etc...

Actuellement, il a le faciès figé, inexpressif, sans rides. La tête ne repose pas sur l'oreiller. Les mouvements actifs sont lents et de faible amplitude. Parole lente, monotone. Démarche à petits pas, lente, avec abolition du balancement des bras. Phénomène de la roue dentée. Catatonie : il garde longtemps les attitudes. Pas de tremblement. Kinésie paradoxale : environ une fois par semaine, le malade présente des crises de vive agitation : il devient violent, s'agite, crie, menace, est difficile à maintenir. La crise est calmée par du gardénal. Réflexes un peu vifs. Pas de signe de Balinski.

Troubles vaso-moteurs : sueurs soudaines. Hypersécrétion sébacée. Psychisme atteint : évocation lente, viscosité intellectuelle, indifférence affective. Examen oculaire : strabisme externe; nystagmus.

Traitement pendant 15 jours par acétylcholine et pilocarpine : légère amélioration; mouvements plus faciles; le malade marche beaucoup mieux. Mais nous n'avons pas pu suivre plus longtemps le malade, car ses crises d'agitation devenant trop violentes, nous avons été obligés de le transférer dans une maison spéciale.

Observation N° VI (Hôpital Broussais).

M. H....., 65 ans. Il est atteint depuis un an d'un spasme facial gauche. Ce spasme a tendance à s'aggraver dans les derniers temps. Il apparaît au repos et surtout à l'occasion de la mastication et de la parole. Bordet-Wassermann : négatif.

Après dix jours de traitement par la pilocarpine, à douze milligrammes par jour : le spasme a beaucoup diminué et il apparaît beaucoup moins souvent.

Après encore une semaine de traitement : l'amélioration continue. La tension artérielle qui était avant de 17-10 est maintenant de 15-11.

Observation N° VII (Hôpital Broussais).

M. L. R...., 43 ans. Blessure de guerre en 1917 : fracture du crâne par ensevelissement; paracentèse des 2 tympans. Surdité marquée à droite. Depuis la guerre, il

souffre de vertiges. En Janvier 1931, après une grippe, les vertiges se sont accentués et l'ont obligé de s'aliter. Nausées. Présente des crises de tachycardie paroxystique après les repas. Son caractère a changé; il est devenu bizarre.

Il marche les jambes écartées. Titubation. Debout il a des nausées. Diplopie transitoire. Réflexes normaux. Pupilles normales. T.A. : 15-9. Bordet-Wassermann : négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Apyrexie. Léger nystagmus dans le regard latéral droit. Traitement par la pilocarpine, cinq milligrammes par jour, pendant trois semaines. Grosse amélioration : vertiges et nausées ont disparu. Il marche beaucoup mieux, mais en écartant les jambes. Dix jours après la cessation du médicament, l'amélioration persiste.

Observation N° VIII (Hôpital Broussais).

M. P....., 29 ans. Entre pour des vertiges qu'il ressent depuis un an. Les troubles sont venus progressivement. Gêne de la parole. Nystagmus. Paralysie faciale périphérique. Diplopie. Paresthésies dans le membre supérieur droit. Réflexes tendineux : vifs, polycinétiques. Clonus du pied. Démarche incertaine, ébrieuse. Dismétrie légère. Vertiges, parfois suivis de chute. T.A. : 12 1/2-5. Bordet-Wassermann : négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Ponction lombaire : albumine : 0,40; lymphocytes : 12. Urines normales.

Traitement par l'iodure de potassium et la pilocarpine. Le nystagmus a disparu dans le regard à gauche et

il est très diminué dans le regard à droite. Réflexes tendineux : normaux. Il marche normalement et tourne sans perdre l'équilibre. Le réflexe cutané abdominal est aboli. Après deux mois : il n'a plus que très rarement de légers vertiges. Pas de nystagmus. Pas de dysmétrie. Démarche normale sans titubation. S'il joint les talons, il ne perd pas l'équilibre. Il continue la pilocarpine, 10 jours par mois.

Interprétation des observations

Si nous voulons maintenant analyser ces observations, nous devons tout d'abord remarquer que les cinq premières seulement concernent des cas d'encéphalite parkinsonienne ou — plus précisément — des séquelles diverses d'encéphalite épidémique, auxquelles il faut ajouter les quatre observations mentionnées par le Dr Dufour dans son article, cité antérieurement. Les trois autres observations se réfèrent à d'autres affections nerveuses.

Une remarque générale : tous les malades, après prise de pilocarpine, déclarent qu'ils se sentent mieux, que leurs mouvements sont plus faciles.

Le malade n° I avait, comme séquelle d'encéphalite une paralysie de la III^e paire avec ptosis qui datait de deux ans. Après un mois de traitement : disparition complète du ptosis. Et la guérison se maintient 3 mois après.

Le malade n° II ne présentait que très peu de signes de **Parkinson post-encéphalitique**. Le traitement par la pilocarpine, que nous n'avons pu appliquer que pendant peu de temps, a néanmoins amené une **amélioration** en rendant la parole et l'écriture plus faciles.

La malade n° III présentait une forme classique de **maladie de Parkinson** avec tremblement et contracture marqués. La pilocarpine n'a eu que peu d'influence sur le facteur tremblement, mais son action a été assez nette sur le facteur contracture : **diminution de la rigidité** aux membres supérieurs, démarche et mouvements plus faciles, plus souples.

La malade n° IV, qui n'avait comme **séquelle d'encéphalite** qu'un peu de tremblement et une légère parésie du membre supérieur droit, a vu — sous l'influence de la pilocarpine — le **tremblement s'atténuer légèrement** et a commencé à mieux se servir de son membre.

Le malade n° V concernait un **cas grave de Parkinson post-encéphalitique** avec troubles psychiques accentués. La pilocarpine l'a néanmoins **amélioré**, lui faisant surtout possible la marche. Malheureusement, l'internement du malade dans une maison spéciale, ne nous a pas permis de le suivre plus longtemps.

Le malade n° VI était atteint d'un **spasme du facial** dont nous n'avons pas pu découvrir la cause. Il n'en est pas moins vrai que, sous l'influence de la pilocarpine, ce **spasme a beaucoup diminué** et est en train de disparaître complètement.

Le malade n° VII présentait des **troubles cérébelleux** et labyrinthiques marqués, survenus à la suite d'une blessure de guerre : vertiges, nausées, titubation, démarche difficile. La pilocarpine a amené chez lui une **amélioration** remarquable : la marche est devenue possible, sans nausées, ni titubation et presque sans vertiges.

Enfin le malade n° VIII était atteint d'une **sclérose en plaques** avec prédominance des troubles cérébelleux sur les troubles médullaires. Après traitement pilocarpinique : **disparition des vertiges**, du nystagmus, de la dysmétrie, la démarche est devenue normale sans titubation.

Dans tous ces cas, nous avons employé le nitrate de pilocarpine **aux mêmes doses** et de la même façon **que dans le traitement de l'hypertension artérielle**. Mais pour que le traitement soit plus énergique et plus complet, pour lutter en même temps contre des troubles sur lesquels la pilocarpine n'a pas de prise, nous avons ajouté à la pilocarpine — d'après les indications déjà citées de notre Maître, le Docteur H. Dufour — suivant les cas, deux autres médicaments : la génoscopolamine et l'acécholine.

Nous ne prétendons pas que la pilocarpine a, dans tous ces cas, amené une guérison complète et définitive; elle **n'a pas une action sur la cause** de ces affections. C'est seulement **sur les symptômes que la pilocarpine exerce son action**. Et ceci n'est pas peu de chose, puisqu'il s'agit très souvent de troubles extrêmement pénibles pour les malades, troubles qui parfois les empêchent de travailler. La pilocarpine, en atténuant ces symptômes ou en les faisant disparaître, soulage les malades et les rend souvent à la vie sociale.

CONCLUSIONS

1° — D'après presque toutes les expériences antérieures, la pilocarpine a une action hypotensive sur la tension artérielle.

2° — Le nitrate de pilocarpine, à la dose quotidienne de six à douze milligrammes, produit une baisse de la tension artérielle chez les hypertendus avec ou sans altérations artérielles (artério-sclérose, artérite), mais sans lésions cardio-rénales.

3° — Nous croyons que la pilocarpine agit sur la tension artérielle par l'intermédiaire du système nerveux central.

4° — Cette hypothèse est appuyée par l'action de la pilocarpine sur certaines affections du système nerveux central, principalement l'encéphalite parkinsonienne, dans lesquelles, elle amène une amélioration importante de certains symptômes.

Vu le Président,

CH. ACHARD

Vu le Doyen,

BALTHAZARD

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ATHIAS et FONTÈS : Soc. de Biologie, 1927, p. 715.
- 2) BARDIER et STILLMUNKES : Soc. de Biologie, Juin 1927, p. 161.
- 3) BECO et PLUMIER : J. de Physiologie et Pathologie générale. Paris 1908, T. X, p. 32.
- 4) BRILL et THIEL : Archiv. fuer exper. Pathologie und Pharmacologie 1925, p. 106.
- 5) BURN : Journal of Physiology. London. 1925, T LX, p. 365.
- 6) DOYON et KAREFF : Soc. de Biologie, 1904, T. LVI, p. 959.
- 7) DUFOUR (Henri) : Journal de Médecine de Paris, 18 Déc. 1930.
- 8) HORNIG Z. : Klinische Medizin. 1924, 98.
- 9) LAUBRY, OURY et TÉCON : Soc. de Biol. 5 Juillet 1924, p. 346.
- 10) MILKO : Klin. Wochenschrift, Janvier 1930.
- 11) NELSON et KEIPER : Archives internationales de Pharmacodynamie et Thérapie, Paris-Bruxelles 1924, T. XXIX, p. 11.
- 12) O. PLATZ : Zeitschrift fuer die ges. exper. Medizin. 1922, T. XXX, p. 189.
- 13) O. PLATZ : Klin. Wochenschrift. Berlin 1922, p. 2.001.
- 14) PUSCARIU, CERCHEZ et NITZULESCO : Soc. de Biologie, 1925, p. 1085.
- 15) SCHWAB : Zeitschrift fuer d. ges. exper. Medizin. 1928, T. 63, p. 163.
- 16) URECHIA et DRAGOMIR : Soc. de Biologie, 1929, p. 385.

